

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁴ : C07D 401/12, 451/14, 415/12 C07D 451/04, 405/12, 221/22 C07D 221/24, 453/02, 451/06 A61K 31/46, 31/435 // C07D 209/36	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 85/01048 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 14. März 1985 (14.03.85)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH84/00127 (22) Internationales Anmeldedatum: 14. August 1984 (14.08.84)		(81) Bestimmungsstaat: CH. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(31) Prioritätsaktenzeichen: 4675/83 5933/83 6877/83		
(32) Prioritätsdaten: 26. August 1983 (26.08.83) 3. November 1983 (03.11.83) 23. Dezember 1983 (23.12.83)		
(33) Prioritätsland: CH		
(71) Anmelder: SANDOZ AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4002 Basel (CH).		
(72) Erfinder: RICHARDSON, Brian, P.; Im Hofacker 8, CH-4312 Magden (CH). ENGEL, Günter; Im Ha- sengarten 11, D-7858 Weil (DE). GIGER, Rudolf, K., A.; Baselstrasse 22B, CH-4125 Riehen (CH). VASEL- LA, Andrea; Ormistrain 6, CH-8706 Meilen (CH).		
(54) Title: AROMATIC ESTERS OR AMIDES OF CARBOXYLIC ACID AND SULFONIC ACID		
(54) Bezeichnung: AROMATISCHE CARBONSÄURE- UND SULFONSÄUREESTER ODER -AMIDE		
(57) Abstract	<p style="text-align: right;">(I)</p> <p>Aromatic esters of amides of carboxylic acid and sulfonic acid having the formula A-B-C-D, wherein A represents groups having the formulas (I), X-Y representing $-CH = CH-$, $-O-CH_2-$ or $N = CH-$; Z representing $-CH_2-$, $-NR_3-$, $-O-$ or $-S-$; R₁ and R₂ representing hydrogen, halogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino, mercapto or alkylthio; R₃ representing hydrogen, alkyl, alkenyl, aryl or aralkyl and R₄, R₅, R₆, R₇ representing hydrogen, amino, nitro, alkylamino, dialkylamino, halogen, alkoxy, alkyl, alkylamino, pyrrolyl, sulfamoyl or carbamoyl; wherein B represents $-CO-$ or $-SO_2-$; wherein C represents $-O-$ or $-NH-$; wherein D represents groups having the formulas (II), R₈ representing hydrogen, alkyl, alkenyl or aralkyl and n being equal to 2, 3 or 4; acid addition salts thereof or quaternary ammonium salts thereof, production process thereof and utilization thereof as analgesics, particularly as antimigraine agents and antiarrhythmics.</p> <p style="text-align: right;">(II)</p> <p></p> <p style="text-align: right;">(III)</p> <p></p>	
(57) Zusammenfassung	<p>Aromatische Carbonsäure- und Sulfonsäureester oder -amide der Formel A-B-C-D worin A Gruppen der Formeln (I) bedeutet, X-Y für $-CH = CH-$, $-O-CH_2-$ oder $N = CH-$, Z für $-CH_2-$, $-NR_3-$, $-O-$ oder $-S-$, R₁ und R₂ für Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Hydroxy, Amino, Alkylamino, di-Alkylamino, Mercapto oder Alkylthio und R₃ für Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Aryl oder Aralkyl und R₄ bis R₇ für Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Aryl oder Aralkyl und R₄ bis R₇ für Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl oder Aralkyl und n = 2, 3 oder 4 bedeuten, D für Gruppen der Formeln (II) steht, worin R₈ Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl oder Aralkyl und n = 2, 3 oder 4 bedeuten, deren Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumsalze, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Analgetika, insbesondere Migränemittel, sowie als Antiarrhythmika.</p>	

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	KR	Republik Korea
AU	Australien	LI	Liechtenstein
BE	Belgien	LK	Sri Lanka
BG	Bulgarien	LU	Luxemburg
BR	Brasilien	MC	Monaco
CF	Zentrale Afrikanische Republik	MG	Madagaskar
CG	Kongo	MR	Mauritanien
CH	Schweiz	MW	Malawi
CM	Kamerun	NL	Niederlande
DE	Deutschland, Bundesrepublik	NO	Norwegen
DK	Dänemark	RO	Rumänien
FI	Finnland	SD	Sudan
FR	Frankreich	SE	Schweden
GA	Gabun	SN	Senegal
GB	Vereinigtes Königreich	SU	Soviet Union
HU	Ungarn	TD	Tschad
JP	Japan	TG	Togo
KP	Demokratische Volksrepublik Korea	US	Vereinigte Staaten von Amerika

- 1 -

Aromatische Carbonsäure- und Sulfonsäureester oder -amide

Von J.R. Fozard (J.R. Fozard in Advances in Neurology Vol. 33, Raven Press, New York 1982) wurde angeregt, Verbindungen mit serotoninantagonistischer, d.i. 5-HT blockierender Wirkung zur Behandlung von Migräne einzusetzen. Von den 5-HT-blockierenden Verbindungen haben sich diejenigen als besonders aktiv erwiesen, die am M-Rezeptor angreifen. Eine besonders wirksame Verbindung dieses Wirkungstyps ist das METOCLOPRAMID (US-Pat. S. 3.177 252), von dem J.B. Hughes in Med. J. Austr. 2, No. 17, Seite 580 (1977) berichtet hat, dass es bei langsamer i.v. Verabreichung (10 mg) eine sofortige Erleichterung einer Migräne-Attacke bewirkt.

In der Folgezeit sind weitere Verbindungen mit 5-HT-M-antagonistischer Wirkung hergestellt worden (Europ. Patentanmeldung 0067770).

Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Gruppe von Verbindungen, die bisher in der Literatur spezifisch nicht beschrieben und nicht nahegelegt worden sind, und die über besonders interessante pharmakologische Wirkungen, beispielsweise eine Serotonin-M-antagonistische und eine antiarrhythmische Wirkung verfügen, wie dies beispielsweise bei der Messung der Wirkungsstärke in dem nachfolgend besprochenen Vagus-Nerv-Test deutlich wird.

Die Erfindung betrifft deshalb neue aromatische Carbonsäure- und Sulfonsäureester oder -amide der Formel I,

A - B - C - D I

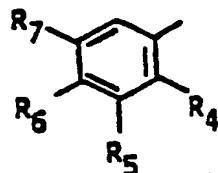
worin A Gruppen der Formeln



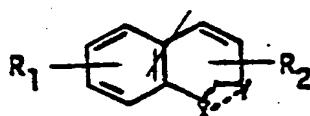
- 2 -



(a)

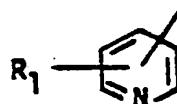


(b)



(c)

oder



(d)

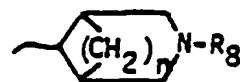
bedeutet, wobei sich in den Formeln (a), (c) und (d) die freie Bindung an jeder freien Stelle der Ringe befinden kann und
 X-Y für -CH=CH-, -O-CH₂- oder -N=CH-,
 Z für -CH₂-, -NR₃-, -O- oder -S-,
 R₁ und R₂ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, (C₁-4)-Alkyl, (C₁-4)Alkoxy, Hydroxy, Amino, (C₁-4)Alkylamino, di-(C₁-4)-Alkylamino, Mercapto oder (C₁-4)Alkylthio und
 R₃ für Wasserstoff, (C₁-4)Alkyl, (C₃-5)Alkenyl, Aryl oder Aralkyl und
 R₄ bis R₇ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Amino, Nitro, (C₁-4)Alkylamino, di-(C₁-4)Alkylamino, Halogen, (C₁-4)Alkoxy, (C₁-4)Alkyl, (C₁-4)Alkyanoyleamino, Pyrrolyl, Sulfamoyl oder Carbamoyl stehen,
 B -CO- oder -SO₂- und
 C -O- oder -NH- bedeuten,
 D für Gruppen der Formeln



- 3 -



(e)

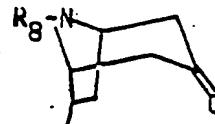


(f)



(g)

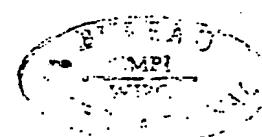
oder



(h)

steht, worin R8 Wasserstoff, (C₁₋₇)Alkyl, (C₃₋₅)Alkenyl oder Aralkyl und n = 2, 3 oder 4 bedeuten,
mit der Massgabe, dass

- 1) falls A für eine Gruppe der Formel (a) oder für eine Gruppe der Formel (b), worin nicht zumindest eines von R₄ bis R₇ eine Sulfamoyl- oder eine Carbamoylgruppe bedeutet und B jeweils für -CO- stehen, dann bedeutet D nicht Gruppen der Formeln (e) oder (g),
- 2) falls A für eine Gruppen der Formel (b) steht, worin R₄ bis R₇ jeweils Wasserstoff bedeuten, B für CO und C für O stehen, dann bedeutet D nicht eine Gruppe der Formel (f) oder (h), worin R₈ jeweils für Methyl steht,
- 3) falls A für eine Gruppe der Formel (d) steht, worin R₁ für Wasserstoff oder Alkoxy und B für CO stehen, dann bedeutet D nicht die Gruppe der Formel (e), worin n für 2 steht, und,



- 4 -

4) falls A für eine Gruppe der Formel (d) steht, worin R₁ für Wasserstoff, B für CO und C für -O- stehen, dann bedeutet D nicht die Gruppe der Formel (g),

sowie deren Säureadditionssalze bzw. quaternären Ammoniumsalze.

Die Verbindungen der Formel I werden nachfolgend als Verbindungen gemäss der Erfindung bezeichnet.

Jede Alkylgruppe steht vorzugsweise für Methyl, Aethyl oder Propyl. Alkoxy bedeutet vorzugsweise Methoxy oder Aethoxy. Aralkyl steht zweckmässigerweise für Aryl(C₁₋₄)alkyl. Alkenyl bedeutet vorzugsweise Allyl oder Methallyl.

Aryl steht vorzugsweise für unsubstituiertes Phenyl oder ein Phenyl, das mono- oder poly-substituiert ist durch (C₁₋₄)Alkyl, beispielsweise Methyl, Halogen, beispielsweise Fluor, Hydroxy oder (C₁₋₄)Alkoxy, beispielsweise Methoxy. Vorzugsweise ist jede substituierte Arylgruppe mono-substituiert. Aralkyl steht vorzugsweise für Benzyl. Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Jod.

A steht vorzugsweise für eine Gruppe der Formel (a). In der Gruppe der Formel (a) kann -B- an die Ringkohlenstoffatome in den Stellungen 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 gebunden sein, bevorzugt steht sie jedoch in den Stellungen 3, 4 oder 5, insbesondere ist B an den Ring, der Z enthält, in Stellung 3 gebunden. A steht bevorzugt für Indol.



- 5 -

R₁ ist an die Ringkohlenstoffatome in den Stellungen 4, 5, 6 oder 7 gebunden; vorzugsweise jedoch in Stellung 5, und R₂ ist an das Ringkohlenstoffatom in den Stellungen 2 oder 3 gebunden. Tautomere werden ebenfalls durch die Formel I umfasst, beispielsweise worin R₂ für Hydroxy oder Mercapto in Stellung 2 stehen. R₃ ist zweckmässigerweise Wasserstoff oder Alkyl.

In einer Gruppe der Formel (b) steht vorzugsweise
R₄ für Wasserstoff oder (C₁₋₄)Alkoxy und/oder
R₅ für Wasserstoff, Halogen oder Carbamoyl und/oder
R₆ für Wasserstoff oder (C₁₋₄)Alkyl und/oder
R₇ für Wasserstoff, Halogen oder Sulfamoyl.

Besonders bevorzugt werden Verbindungen, worin in der Formel (b) zu mindest eines von R₄ bis R₇ eine andere Bedeutung als Wasserstoff besitzt. Beispielsweise Verbindungen der Gruppe der Formel (b) sind 2-Methoxy-phenyl, 3,5-Dimethylphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, p-Tolyl, 3-Carbamoylphenyl und 3-Sulfamoylphenyl.

Falls A für eine Gruppe der Formel (c) steht, worin X-Y -CH=CH- bedeutet, so befindet sich die freie Bindung vorzugsweise in den Stellungen 2, 3, 6 oder 7. R₁ besetzt vorzugsweise die noch freien Kohlenstoffatome in den Stellungen 6 oder 7; R₂ in 2 oder 3. R₂ kann auch eines der Wasserstoffatome von -CH=CH- ersetzen.

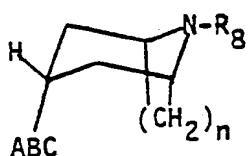
Falls A für eine Gruppe der Formel (c) steht, worin X-Y -O-CH₂- oder -N=CH- bedeutet (d.i. -O- und -N- jeweils in Stellung 1 stehen), so befindet sich die freie Bindung vorzugsweise in den Stellungen 2, 3, 6 oder 7. R₁ besetzt vorzugsweise die noch freien Kohlenstoffatome in den Stellungen 6 oder 7; R₂ in 2 oder 3. R₂ kann auch eines der Wasserstoffatome von X-Y ersetzen.



- 6 -

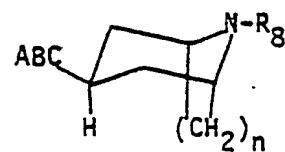
Falls A für eine Gruppe der Formel (d) steht, so befindet sich die frei Bindung vorzugsweise in den Stellungen 3 oder 4. R₁ befindet sich vorzugsweise in den Stellungen 2 oder 3.

Die Gruppe der Formel (e) kann in zwei verschiedenen Konfigurationen, auftreten, nämlich



α - oder endo- oder r-

bzw.



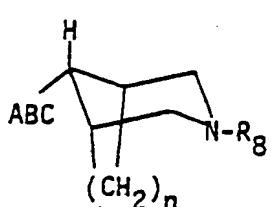
β - oder exo- oder s-

Dieses kann mittels einer Equatorialebene veranschaulicht werden, die durch die Kohlenstoffatome des Piperidyl-Ringes gelegt wird, wobei sich das Stickstoffatom oberhalb und die Alkylenbrücke unterhalb der Ebene befindet. Die Gruppe der Formel (e) besitzt α -Konfiguration, falls ABC sich unter der Ebene auf der gleichen Seite wie die Alkylenbrücke befindet. Dies entspricht der endo-Konfiguration und der Konfiguration des Tropins usw. Die Gruppe der Formel (e) besitzt β -Konfiguration, falls ABC sich oberhalb der Ebene auf der gleichen Seite wie das Stickstoffatom befindet. Dieses entspricht der exo-Konfiguration und auch der Konfiguration des Pseudotropins usw. Diese endo/exo-Nomenklatur wird nachfolgend benutzt. Die endo-Isomeren werden erfindungsgemäss bevorzugt.

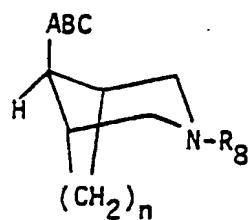
Auch die Gruppe der Formel (f) enthält ein pseudoasymmetrisches C-Atom, das in zwei verschiedenen Konfigurationen

- 7 -

existieren kann:



α oder anti oder s



β oder syn. oder r

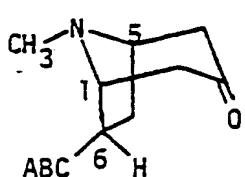
In der syn-Konfiguration ist die Gruppe ABC am Kohlenstoffatom gegen das Stickstoffatom orientiert, in der anti-Konfiguration ist die Gruppe ABC am Kohlenstoffatom vom Stickstoffatom abgewandt (Chemical Abstracts, Index Guide 1982, Seite 1701). In Org. Chem. 35, 2840 und 2867 (1970) wird die Konfiguration des pseudoasymmetrischen Kohlenstoffatoms dagegen mit r bzw. s angegeben. Nachfolgend wird die syn-anti-Bezeichnung gewählt.

Erfindungsgemäss werden die anti-Diastereomere bevorzugt.

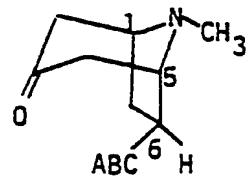
Die Struktur der Gruppe (h) enthält drei asymmetrische C-Atome, deren Konfiguration nicht unabhängig umkehrbar ist, deshalb besitzen die Strukturen (h) 2 Konfigurationen.



- 8 -

 $(\pm)-(1S^*, 5R^*, 6R^*)$

oder

 $(\pm)-(1R^*, 5S^*, 6S^*)$

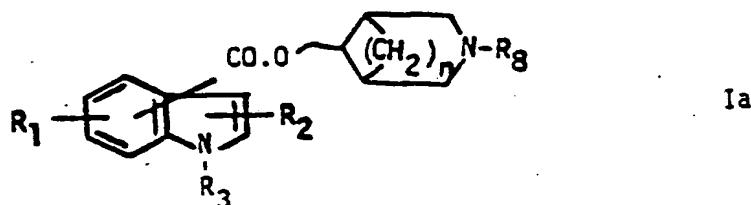
In den Gruppen der Formeln (e), (f) und (h) steht R₈ vorzugsweise für Alkyl, insbesondere für Methyl.

B ist vorzugsweise -CO-.

C ist vorzugsweise -O-.

Die Gruppe der Formel (g) ist ebenfalls als Chinuclidinylgruppe bekannt. Ueblicherweise handelt es sich hierbei um ein 3- oder 4-Chinuclidinyl und insbesondere um ein 3-Chinuclidinyl.

Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I besteht aus Verbindungen der Formel Ia,

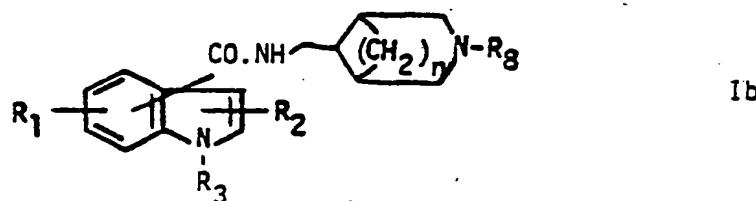


worin die Carbonylgruppe an jeden der anellierten Ringe gebunden sein kann und R₁, R₂, R₃, R₈ und n die oben angegebene Bedeutung besitzt, als auch deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen.



- 9 -

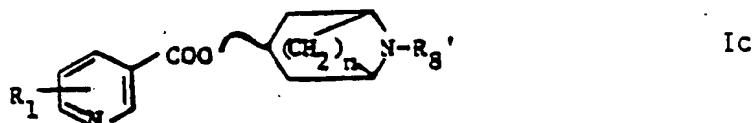
Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I besteht aus Verbindungen der Formel Ib,



worin die Carbonylgruppe an jeden der anellierten Ringe gebunden sein kann und

R₁, R₂, R₃, R₈ und n die oben angegebene Bedeutung besitzen als auch deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen.

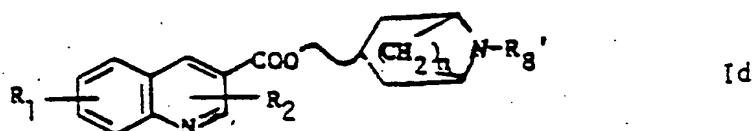
Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I besteht aus Verbindungen der Formel Ic,



worin R₁ und n die oben angegebene Bedeutung besitzen und R₈' für Wasserstoff oder (C₁₋₄)Alkyl steht als auch deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen.

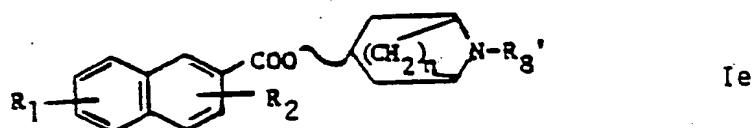
- 10 -

Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I besteht aus Verbindungen der Formel Id,



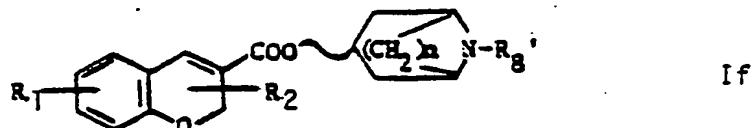
worin R₁, R₂, n und R_{8'} die oben angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen.

Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I besteht aus Verbindungen der Formel Ie,



worin R₁, R₂, n und R_{8'} die oben angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen.

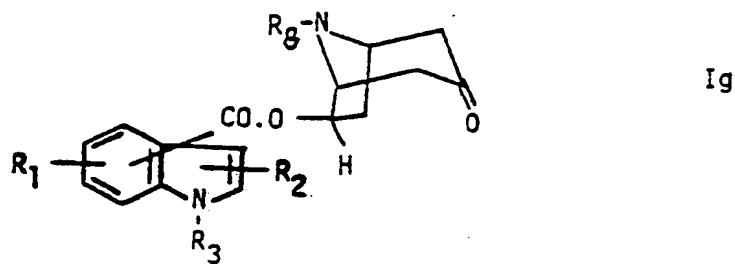
Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I besteht aus Verbindungen der Formel If,



- 11 -

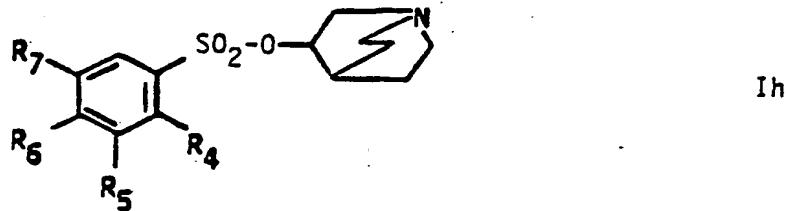
worin R₁, R₂, n und R_{8'} die oben angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen.

Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I besteht aus Verbindungen der Formel Ig,



worin die Carbonylgruppe an jeden der anelierten Ringe gebunden sein kann und R₁, R₂, R₃, R_{8'} und n die oben angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen.

Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I besteht aus Verbindungen der Formel Ih,

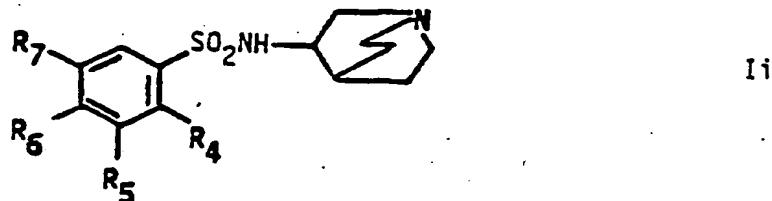


worin R₄ bis R₇ die oben angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen.



- 12 -

Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I besteht aus Verbindungen der Formel II,



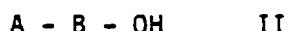
worin R₄ bis R₇ die oben angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen.

Zu den aromatischen Carbonsäure- und Sulfonsäure-estern oder -amiden der Formel



sowie deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen kann man gelangen durch

a) Umsetzung einer Verbindung der Formel II



worin A obige Bedeutung besitzt oder eines reaktiven Derivates hiervon oder eines Vorläufers der Säure oder des Derivates mit einer Verbindung der Formel III,



- 13 -

worin C und D obige Bedeutung besitzen oder eines Vorläufers der Verbindung, oder

- b) Alkylierung einer Verbindung der Formel I, die eine sekundäre Aminogruppe besitzt, wobei Verbindungen der Formel I erhalten werden, die eine tertiäre Aminogruppe besitzen,
- c) Abspaltung von Schutzgruppen einer geschützten Form von Verbindungen der Formel I, wobei nicht geschützte Verbindungen der Formel I erhalten werden,
- d) Halogenierung einer Verbindung der Formel I, worin A für eine Gruppe der Formel (a) steht und R₂ Wasserstoff bedeutet, wobei entsprechende Verbindungen erhalten werden, worin R₂ für Halogen steht, oder
- e) Alkoxylierung von Verbindungen der Formel I, worin A eine Gruppe der Formel (a) bedeutet und R₂ Halogen ist, wobei entsprechende Verbindungen der Formel I erhalten werden, worin R₂ für Alkoxy steht.

Die nach den obigen Verfahren erhaltenen Verbindungen der Formel I können als Basen oder in Form von deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen gewonnen und/oder isoliert werden.

Es wird angenommen, dass bei allen diesen Umsetzungen die Konfiguration der Gruppen der Formeln (e), (f) und (h) unverändert bleibt.

Die Erfindungsgemäße Umsetzung zur Herstellung von Amiden und Estern kann auf eine Weise geschehen, die für die Herstellung derartiger Verbindungen üblich ist.

- 14 -

Beispielsweise kann die Carboxylgruppe durch Ueberführung in ein reaktives Säurederivat, insbesondere für die Herstellung von Amiden, aktiviert werden. Geeignete reaktive Säurederivate wie die Carbonsäure-imidazolide oder N-Hydroxy-succinimide können durch Umsetzung mit N,N'-Carbonyl-diimidazol oder N-Hydroxy-succinimid erhalten werden. Ferner können ebenfalls Säurechloride verwendet werden, die man beispielsweise durch Umsetzung mit Oxalylchlorid erhält.

Zur Herstellung von Estern kann der Alkohol in Form von Alkalimetallsalzen, vorzugsweise Lithiumsalzen, verwendet werden. Solche Salze können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden, beispielsweise durch Umsetzung von n-Butyllithium mit dem Alkohol in Tetrahydrofuran. Falls erwünscht, kann eine heterocyclische Base oder ein tert. Amin, wie beispielsweise Pyridin oder Triäthylamin, insbesondere bei der Herstellung von Amiden anwesend sein.

Geeignete Reaktionstemperaturen betragen von ungefähr -10° bis ungefähr +10° C.

Andere geeignete inerte organische Lösungsmittel sind beispielsweise Tetrahydrofuran oder Dimethoxyethan.

Falls Sulfonsäureester oder -amide hergestellt werden sollen, verläuft die Umsetzung analog, wobei zweckmässigerweise reaktive Säurederivate wie die Sulfonsäurechloride verwendet werden.

Die Verbindungen gemäss der Erfindung können in andere Verbindungen gemäss der Erfindung, beispielsweise auf an sich bekannte Weise umgewandelt werden. Einige Umwandlungen werden in den Verfahren (b), (c), (d) und (e) beschrieben.



- 15 -

Die Alkylierungsreaktion des Verfahrens (b) kann auf an sich bekannte Weise durchgeführt werden. Jede freie Aminogruppe kann alkyliert werden, insbesondere Verbindungen der Formel (a), worin Z für NH steht. Geeignete Alkylierungsbedingungen umfassen eine Reaktion mit einem Alkylhalogenid in Gegenwart von Natriumalkoholat. Geeignete Reaktionstemperaturen betragen von -50° bis ungefähr -30° C.

Durch Abspaltung der Schutzgruppe gemäss Verfahren (c) kann man zu Verbindungen der Formel I mit sekundären Aminogruppen, beispielsweise worin R₈ = H in den Gruppen der Formeln (e), (f) und (h), oder mit primären Aminogruppen, beispielsweise worin in der Gruppe der Formel (b) R₆ für NH₂ steht, gelangen.

Die Verbindungen der Formel I können in geschützter Form hergestellt werden, wobei beispielsweise R₈ ersetzt wird durch eine Schutzgruppe einer sekundären Aminogruppe, beispielsweise Benzyl.

Die Benzylgruppe kann dann auf an sich bekannte Weise, beispielsweise durch Hydrierung, abgespalten werden, wobei die entsprechende Verbindung der Formel I erhalten wird, worin R₈ für Wasserstoff steht.

Zweckmässigerweise wird die Hydrierung in Anwesenheit eines Palladium-Aktivkohlekatalysators bei Raumtemperatur oder leicht erhöhter Temperatur durchgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind Essigsäure, Aethylacetat oder Aethanol.

Eine primäre Aminogruppe von R₆ kann beispielsweise durch eine N-Benzoyloxycarbonylgruppe geschützt werden. Diese Gruppe kann durch Hydrierung analog dem oben beschriebenen Verfahren abgespalten werden. In Gegenwart einer Benzylgruppe wird die N-Benzoyloxycarbonylgruppe im allgemeinen zuerst abgespalten, so dass diese Abspaltung selektiv erfolgen kann.



- 16 -

Die Aminogruppe kann sich in der Form einer Nitrogruppe befinden, die dann selektiv in an sich bekannter Weise, beispielsweise mittels Eisen und Chlorwasserstoffsäure reduziert wird.

Die Halogenierung gemäss Verfahren (d) kann auf an sich bekannte Weise durchgeführt werden. Beispielsweise verwendet man als Chlorierungsmittel N-Chlorosuccinimid. Diese Reaktion kann in einer Chloroformsuspension erfolgen. Bei Verwendung von N-Jodosuccinimid gelangt man zu den entsprechenden Jodderivaten.

Der Ersatz von reaktiven Halogengruppen gemäss Verfahren (e) kann auf an sich bekannte Weise erfolgen, beispielsweise durch Umsetzung mit einem geeigneten Alkohol bei beispielsweise Raumtemperatur während mindestens 10 bis 20 Stunden.

Vorläufer der Ausgangsverbindungen können, falls erwünscht, ebenfalls für die Umsetzungen verwendet werden. Solche Vorläufer müssen geeignet sein, auf an sich bekannte Weise in das Ausgangsmaterial umgewandelt zu werden. Die Umsetzung kann ebenfalls unter Verwendung der Vorläufer und anderer Ausgangsverbindungen oder deren Vorläufern erfolgen. Die dabei erhaltenen Verbindungen werden in die Verbindungen gemäss der Erfindung auf an sich bekannte Weise umgewandelt, beispielsweise unter Verwendung derselben Reaktionsbedingungen, unter denen die Vorläufer in die Ausgangsverbindungen umgewandelt werden können. Typische Vorläufer sind geschützte Formen von Ausgangsverbindungen, beispielsweise worin die Aminogruppe zeitweilig geschützt ist.

Die Verbindungen gemäss der Erfindung können auf an sich bekannte Weise isoliert und gereinigt werden.



- 17 -

Die bisher nicht bekannten Verbindungen der Formel III, worin C für -NH- steht und D eine Gruppe der Formel (f) bedeutet, sind neu und bilden einen Teil der vorliegenden Erfindung. Dementsprechend betrifft die Erfindung ebenfalls Verbindungen der Formel III, worin C für -NH- steht und D eine Gruppe der Formel (f) bedeutet.

Die Verbindungen der Formel III, worin C für -NH- und D für eine Gruppe der Formel (f) steht, sind zufolge der funktionellen Gruppe, d.i. der Aminogruppe, wertvolle Zwischenverbindungen beispielsweise für die Herstellung der hier beschriebenen Amide.

Die Verbindungen der Formel III, worin C für -NH- und D für eine Gruppe der Formel (f) stehen, können beispielsweise hergestellt werden durch Reduktion der entsprechenden Oxime. Verbindungen der Formel III, worin C für -O- und D für eine Gruppe der Formel (f) stehen, sind bekannt. Sie können auf an sich bekannte Weise durch Reduktion der entsprechenden Ketone hergestellt werden.



- 18 -

Die oben erwähnten Reduktionen können beispielsweise mittels katalytischer Hydrierung, beispielsweise in Gegenwart von Platin (wobei angenommen wird, dass hierbei insbesondere anti-Isomere erhalten werden), mittels der Bouveault-Blanc-Reaktion, d.i. in Gegenwart von Natrium/Amylalkohol oder Butanol (wobei angenommen wird, dass hierbei insbesondere syn-Isomere erhalten werden) oder mittels Behandlung mit Aluminiumhydrid bzw. Natriumborhydrid (wobei im Falle des Amins praktisch nur die Anti-Form entsteht) durchgeführt werden.

Die erhaltenen Gemische von syn- und anti-Formen können mit Hilfe der Chromatographie aufgetrennt werden.

Die anderen Ausgangsverbindungen der Formeln II und III sind im allgemeinen entweder bekannt oder können analog bekannten Verbindungen hergestellt werden, beispielsweise analog den Beispielen oder unter Verwendung bekannter Verfahren zur Herstellung analoger Verbindungen.

Die freien Basen der Verbindungen gemäss der Erfindung können in ihre Salze übergeführt werden. Beispielsweise können Säureadditionssalze auf an sich bekannte Weise hergestellt werden durch Umsetzung mit einer geeigneten pharmakologisch unbedenklichen Säure und umgekehrt. Für die Salzbildung geeignete Säuren sind die Chlorwasserstoffsäure, Malonsäure, Bromwasserstoffsäure, Maleinsäure, Apfelsäure, Fumarsäure,

- 19 -

Methansulfonsäure, Oxalsäure und Weinsäure. Quaternäre Ammoniumsalze der Verbindungen gemäss der Erfindung können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden, beispielsweise durch Umsetzung mit Methyljodid.

In den nachfolgenden Beispielen sind alle Temperaturen in Grad Celsius angegeben und sind unkorrigiert. Die Konfiguration der im Titel der Beispiele 1 und 2 beschriebenen Verbindungen wurde durch Röntgenspektralanalyse festgestellt.



- 20 -

Beispiel 1: Indol-3-carbonsäure-9-anti-3-methyl-3-azabicyclo[3.3.1]non-9-yl-amid

a) 3-Methyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-on-oxim

51 g Natriumacetat-dihydrat und 26,5 g Hydroxylamin-hydrochlorid werden in einem Mörser zu einem dünnen Brei verrührt. Dieser wird danach durch Zugabe von 300 ml Methanol verdünnt und das Gemisch abfiltriert. Dem Filtrat werden 30,6 g 3-Methyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-on und weitere 500 ml Methanol zugesetzt. Die dabei erhaltenen Suspension wird während 2½ Stunden bei 50° gehalten. Danach wird ungefähr die Hälfte des Methanols abgedampft. Durch Zugabe von Kaliumhydrogencarbonat wird auf pH 8 eingestellt und einmal mit Chloroform und 3 x mit einem Gemisch von Chloroform und 10% Isopropylalkohol extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt, getrocknet und eingeengt. Hierbei fällt die Titelverbindung kristallin aus. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Hexan schmilzt die Verbindung bei 111-112°.

b) 9-anti-3-Methyl-3-azabicyclo[3.3.1]non-9-yl-amin

13,5 g Lithiumaluminiumhydrid werden in 140 ml Tetrahydrofuran (abs.) suspendiert. Der Suspension werden während 45 Minuten 9,6 g (100%) Schwefelsäure, die mit 30 ml Tetrahydrofuran (abs.) verdünnt wurde, bei -10 bis 0° zugetropft. Das so erhaltene Gemisch wird bei Raumtemperatur noch während 2 Stunden gerührt. Anschliessend wird in dieses Gemisch bei Raumtemperatur (20 bis 30°) eine Lösung von 14,1 g 3-Methyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-on-oxim in 130 ml Tetrahydrofuran (abs.) in dünnem Strahl einfließen gelassen, nach beendeter Zugabe noch während 3 Stunden bei 40°



- 21 -

nachgerührt und während 15 Stunden (über Nacht) bei Raumtemperatur ausreagieren gelassen. Das Aluminiumhydrid wird durch vorsichtiges Zutropfen eines Gemisches von 40 ml Wasser und 40 ml Tetrahydrofuran (abs.) bei -15 bis 0° zersetzt. Danach wird noch bei Raumtemperatur ausreagieren gelassen, abfiltriert und der Rückstand zweimal mit Tetrahydrofuran (abs.) nachextrahiert. Die Extrakte werden vereinigt, getrocknet und bei schwachem Vakuum (400 mm Hg) eingeengt. Der Rückstand wird am Wasserstrahlvakuum destilliert:

1 Fraktion (bei 10 mm Hg und 80-88°) $nD^{20} = 1,4620$

2 Fraktion (bei 8 mm Hg und 87-88°) " = 1,5050

3 Fraktion (bei 8 mm Hg und 88°) " = 1,5050

Die beiden Fraktionen 2 und 3 enthalten die im Titel genannte Verbindung.

c) Indol-3-carbonsäurechlorid

32,2 g (0,2 M) trockene Indol-3-carbonsäure werden in 150 ml absolutem Methylenchlorid suspendiert. Danach werden 26 ml (0,3 M) Oxalchlorid dem gerührten Gemisch bei 20° C während 30 Minuten zugefügt. Hierbei entsteht Gasentwicklung. Das Gemisch wird noch während 3½ Stunden bei 20° gerührt, danach mit 150 ml Hexan versetzt und das Gemisch noch während 20 Minuten weiter gerührt. Die hierbei gebildete Titelverbindung wird abfiltriert, mit Methylenchlorid/Hexan 1:1 gewaschen, bei 20° im Vakuum getrocknet, wobei beige Kristalle vom Schmelzpunkt 135-136° (Zersetzung) erhalten werden. Die Verbindung wird ohne weitere Reinigung zur nächsten Umsetzung verwendet.



- 22 -

d) Indol-3-carbonsäure-9-anti-3-methyl-3-azabicyclo-

[3.3.1]non-9-yl-amid

5,4 g Indol-3-carbonsäurechlorid werden in 25 ml Methylenchlorid suspendiert und die Suspension bei -15 bis -5° zuerst mit 5 ml Pyridin und danach mit einer Lösung von 5,5 g 9-anti-3-Methyl-3-azabicyclo[3.3.1]non-9-yl-amin in 25 ml Methylenchlorid (abs.) tropfenweise versetzt. Zuerst entsteht ein Harz, das sich bis zum Ende des Zutropfens auflöst und eine klare Lösung ergibt. Diese wird bei Raumtemperatur während 20 Stunden gewürührt. Die gebildete Suspension wird zwischen Methylenchlorid und einer wässrigen 1N Natriumcarbonat-Lösung aufgearbeitet. Die organische Lösung wird eingeengt, wobei ein Niederschlag entsteht, der abfiltriert wird. Das Filtrat wird weiter eingeengt, wobei ein hellbeiger Schaum entsteht, der an 250 g Kieselgel chromatographiert wird. Hierzu wird die Substanz (Schaum) gelöst und eluiert mit Methylenchlorid, enthaltend 4% Methanol und 0,2% Ammoniumhydrid. Hierbei wird erhalten:

zuerst 1,3 g Vorlauf (verworfen)
dann 900 mg Fraktion 1: einheitlich auf DC
dann 700 mg Fraktion 2: Gemisch
dann 1,95 g Fraktion 3: einheitlich auf DC

Die im zweiten Fleck enthaltene Substanz wird zweimal aus Aethylenester/wenig Hexan kristallisiert. Die so erhaltene Titelverbindung schmilzt bei 173 bis 175°.

Unter Verwendung des im Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens und entsprechender Ausgangsverbindungen gelangt man zu folgenden Verbindungen der Formel I:



- 23 -

(Stellung von R₁)

Bei-
spiel A R₁ R₂ R₃ Y Z B C D Kon-
fig. (Stellung von R₂)

Beispiel	A	R ₁	R ₂	R ₃ —Y	Z	B	C	D	Kon- fig.	n	R ₃	Schmelzpunkt
2	(a)	H	H	—	NH	CO	(3) 0	(E)	anti	3	CH ₃	197-198°
3	(a)	H	H	—	NH	CO	(3) 0	(E)	syn	3	CH ₃	188-189°
4	(c)	H	H	N=CH	—	CO	(3) 0	(E)	α	3	CH ₃	99-101°
5	(d)	H	H	—	—	CO	(3) 0	(E)	α	3	CH ₃	190° (Zers.) Oxalat
6	(c)	H	H	CH=CH	—	CO	(2) 0	(E)	α	3	CH ₃	83-84°
7	(c)	H	H	O-CH ₂	—	CO	(3) 0	(E)	α	3	CH ₃	139-141° (Zers.) Hydrogenmaleinat
8	(a)	H	H	—	NH	CO	(3) 0	(h)	(1S*, 5R*, 6R*)	—	CH ₃	188-189°

R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
9	(b)	H	H
10	(b)	H	CH ₃
11	(b)	H	CH ₃
12	(b)	OCH ₃	H
13	(b)	H	H

SO ₂	—	0	(g)	3	RS	—	—	164-166°
SO ₂	—	NH	(g)	3	RS	—	—	158-159,5°
CO	—	NH	(g)	3	RS	—	—	203-205°
SO ₂ NH ₂	CO	—	NH	(g)	3	RS	—	ab 235° (Zers.)
SO ₂ NH ₂	CO	—	NH	(g)	3	RS	—	258-261° (Zers.)



- 24 -

Die Verbindungen gemäss der Erfindung zeigen pharmakologische Wirkung und sind deshalb als Pharmazeutika beispielsweise für die Therapie verwendbar.

Insbesondere zeigen die Verbindungen gemäss der Erfindung eine antagonistische Wirkung am Serotonin M Rezeptor, die mit Hilfe von Standardtests festgestellt werden kann. Beispielsweise wird in einem Test, der von Riccioppo Neto im European Journal of Pharmacology (1978) 49, 351-356, beschrieben wurde, beobachtet, dass die Verbindungen der Erfindung den Einfluss von Serotonin auf die Höhe des Aktionspotentials von C-Fasern am isolierten Vagusnerv des Kaninchens hemmen und zwar unter Bedingungen, die es gestatten, zwischen den Aktionspotentialen, die in den myelinhaltigen Nervenfasern (A-Fasern) und in den kleinen nichtmyelinhaltigen Fasern (C-Fasern) entstehen, wie von B. Oakley und R. Schater in Experimental Neurobiology, A Laboratory Manual, University of Michigan Press, 1978, Seite 85 bis 96, beschrieben wird, zu unterscheiden. Serotonin selber wirkt selektiv auf die C-Fasern und reduziert die Amplitude des Aktionspotentials in diesen Fasern dosis-abhängig. Die Wirkung von Serotonin wird durch bekannte Serotonin-Antagonisten, wie Metitepin, Methysergid, BOL-148, usw., von denen angenommen wird, dass sie D-Rezeptoren für Serotonin, jedoch nicht M-Rezeptoren, blockieren, nicht gehemmt (siehe Gaddum und Picarelli, Brit. J. Pharmacol. (1957), 12, 323-328). Es erscheint daher, dass Serotonin die Höhe des Aktionspotentials von C-Fasern unter dem Einfluss von M-Rezeptoren - die auf diesen Fasern anwesend sind - reduziert.

Diese Wirkung kann durch Erstellen einer Dosis/Wirkungskurve für Serotonin (10^{-7} - 5×10^{-6} M) festgestellt werden. Nachdem sich das Aktionspotential des Nervs stabilisiert hat, wird das Serotonin ausgewaschen und sobald das C-Faser Aktionspotential die ursprüngliche Amplitude erreicht hat, wird die zu untersuchende Verbindung in einer



- 25 -

Konzentration von ca. 10^{-10} M bis ca. 10^{-6} M mit dem Nerv während 30-60 Minuten inkubiert. Verschiedene Konzentrationen von Serotonin (üblicherweise 10^{-7} Mol bis ungefähr 10^{-4} Mol) werden danach zusammen mit der zu untersuchenden Verbindung gemäss der Erfindung, die sich in Konzentrationen befindet, die während der Präinkubationsperiode anwesend waren, angewendet.

Die M-Receptor Antagonisten gemäss der Erfindung blockieren entweder vollständig die Wirkung von Serotonin (nicht kompetitiver Antagonist) oder sie verursachen eine Parallelverschiebung der Serotonin-Wirkungskurve nach rechts (d.h. es werden höhere Konzentrationen von Serotonin benötigt) (kompetitiver Antagonist). Der pD'_{2-} - oder pA_2 -Wert kann auf an sich bekannte Weise erhalten werden.

Eine weitere Möglichkeit zur Feststellung des Serotonin-M-Receptor Antagonismus ist ein Test, worin die Hemmung der Wirkung von Serotonin auf das isolierte Kaninchenherz gemäss der Methode von J.R. Fozard und A.T. Mobarak Ali, European Journal of Pharmacology (1978), 49, 109-112, in Konzentrationen von 10^{-11} bis 10^{-5} M gemessen wird. Die pD'_{2-} - und pA_2 -Werte können daraus auf an sich bekannte Weise berechnet werden.

Die Wirkung der Verbindungen gemäss der Erfindung als Serotonin-M-Receptor-Antagonisten bei der Behandlung des Schmerzes wird bestätigt im sog. "hot plate test" in Dosen von 0,1 bis 100 mg/kg s.c. oder p.o.

Eine weitere Untersuchung zur Feststellung des Serotonin-M-Receptor-Antagonismus der Verbindung ist beim Menschen in Konzentrationen von 10^{-8} M durchführbar. Hierbei wird am Unterarm von Versuchspersonen durch Auftragen von Cantharidin eine Blase erzeugt. Sobald Serotonin



- 26 -

mit der Unterhaut der Blase in Berührung kommt, wird ein Schmerz erzeugt, der abgeschätzt werden kann. Die Intensität des Schmerzes ist proportional zur verabreichten Serotoninmenge. Diese Methode wird in allen Einzelheiten von C.A. Keele und D. Armstrong in "Substances producing Pain and Itch", Edward Arnold, London, 1964, Seiten 30-57, beschrieben. Diese schmerzerzeugende Wirkung von Serotonin kann durch Serotonin-D-Receptor-Antagonisten wie Lysergsäurediaethylamid oder dessen Bromderivate nicht gehemmt werden und es wird deshalb angenommen, dass diese durch M-Rezeptoren ausgelöst wird.

Gemäss dem beschriebenen Test wird hierbei die Fläche unter der Kurve und nicht die Peakamplitude der Wirkungen gemessen. Die Fläche unter der Kurve wird mittels eines linearen Integrators aufgezeichnet, der mit einem Schmerzindikator gekoppelt ist und von der Versuchsperson bestätigt wird. Mit zunehmender Konzentration von Serotonin erhält man eine kumulative Dosis/Wirkungskurve für Serotonin. Sobald nach weiterer Zuführung von Serotonin keine Wirkung mehr auftritt, wird das Serotonin ausgewaschen und die Blase mit physiologischer Pufferlösung während mindestens 40 Minuten vor Verabreichung der Verbindungen gemäss der Erfindung inkubiert. Die Testverbindung wird mit der Blasenunterhaut während 30 Minuten bei Konzentrationen von 10^{-8} M vorinkubiert, bevor unterschiedliche Konzentrationen von Serotonin verabreicht werden. Die pH_{A2}-Werte können daraus auf an sich bekannte Weise erhalten werden.

Die Verbindungen gemäss der Erfindung sind zur Verwendung als Serotonin-Receptor-Antagonisten, insbesondere bei der Behandlung von Schmerz, insbesondere Migräne, Cluster headache, einer trigeminalen Neuralgie, sowie bei der Behandlung von Herz-Kreislauf-Störungen, beispielsweise zur Vorbeugung eines plötzlichen Todes, sowie als Antipsychotika zu verwenden.



- 27 -

Zur Erzielung der therapeutischen Wirkung sind tägliche Dosen von 0,5 bis 500 mg der Verbindungen gemäss der Erfindung angezeigt, die zweckmässigerweise 2 bis 4 mal täglich in Dosen von 0,2 bis 250 mg oder in Retardform verabreicht werden.

Die Verbindungen gemäss der Erfindung zeigen überdies eine anti-arrhythmische Wirkung, wie dies ihrer Serotonin M-Receptor-antagonistischen Wirkung in Standardtests entnommen werden kann.

Beispielsweise hemmen die Verbindungen eine Arrhythmie, die mit Hilfe von Norepinephrin bei anästhesierten Ratten hervorgerufen wird. In diesem Test werden Norepinephrininfusionen von 3 bis 10 Mikrogramm/Kilo Tierkörpermengen gegeben, bis eine arrhythmische Phase mit Hilfe von EKG-Messungen festgestellt wird, die länger als 10 sec. dauert. Nach der Kontrolle von 3 aufeinanderfolgenden Verabreichungen von Norepinephrin wird die Verbindung gemäss der Erfindung verabreicht in Dosen von 10 bis ca. 500 Mikrogramm/Kilo Tierkörpermengen gefolgt von weiterer Norepinephrinverabreichung. Hierbei zeigt es sich, dass die arrhythmische Phase abhängig von der Versuchsverbindung reduziert oder unterdrückt wird.

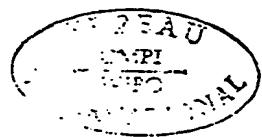
Die Verbindungen gemäss der Erfindung sind deshalb angezeigt für die Verwendung als Antiarrhythmika. Die täglich zu verabreichende Dosis soll von ungefähr 0,5 bis ca. 500 mg betragen, die zweckmässigerweise unterteilt 2 bis 4 mal täglich oder in Einheitsdosen, enthaltend von 0,2 bis ca. 250 mg, oder in Retardform verabreicht werden.



Gemäss der vorliegenden Erfindung werden Verbindungen hergestellt, die in pharmazeutisch annehmbarer Form, beispielsweise in der Form der freien Basen oder in Form von pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen zur Verwendung als Pharmazeutika, insbesondere aufgrund ihrer Verwendung als Serotonin M Antagonisten, zur Behandlung solcher Krankheiten eingesetzt werden können, wo die Blockierung von Serotonin M-Rezeptoren eine günstige Wirkung erwarten lässt, beispielsweise als Mittel gegen den Schmerz, insbesondere Antimigränemittel und als Antiarrhythmika.

Die bevorzugte Verwendung liegt auf dem Gebiet der Mittel gegen den Schmerz. Die bevorzugten Verbindungen sind die in den Beispielen 1 und 2 genannten Verbindungen.

Die Verbindungen gemäss der Erfindung können in Form der freien Basen oder in Form von pharmazeutisch annehmbaren Salzen, beispielsweise geeigneten Säureadditionssalzen und quaternären Ammoniumsalze, verabreicht werden. Solche Salze besitzen größenordnungsmässig die gleiche Wirkung wie die freien Basen. Die vorliegende Erfindung betrifft dementsprechend auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung gemäss der Erfindung, insbesondere eine Verbindung der Formel I, ein Säureadditionssalz hiervon oder ein quaternäres Ammoniumsalz davon, zusammen mit einem pharmazeutischen Träger oder Verdünnungsmittel enthält. Solche Zusammensetzungen können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden und können beispielsweise in Form von Lösungen oder Tabletten verabreicht werden.



- 29 -

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind folgende Untergruppen hervorzuheben:

Verbindungen der Formel I, worin

- A Gruppen der Formeln (c) oder (d),
- B -CO- und
- D Gruppen der Formeln (e) oder (g) bedeuten,
sowie deren Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze.

Ferner Verbindungen der Formel I, worin

- A eine Gruppe der Formel (a) oder
eine Gruppe der Formel (b), worin keines von R₄ bis R₇ für
Sulfamoyl oder Carbamoyl steht, bedeutet,
- B für CO und
- D für eine Gruppe der Formel (f) stehen,
sowie deren Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze. In
einer weiteren Untergruppe sind in der Formel (a) R₁ und R₂ anderes
als (C₁₋₄)Alkyl.

In allen obigen Untergruppen der Verbindungen der Formel I
(inbegriffen Verbindungen der Formeln Ia bis II) sind die Massgaben zu
den Verbindungen der Formel I anwendbar.



- 30 -

Aromatische Carbonsäure- und Sulfonsäureester oder -amide

Patentansprüche

1. Aromatische Carbonsäure- und Sulfonsäureester oder -amide der Formel

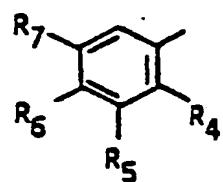
A - B - C - D

I

worin A Gruppen der Formeln



(a)



(b)



- 31 -



(c)



(d)

bedeutet, wobei sich in den Formeln (a), (c) und (d) die freie Bindung an jeder freien Stelle der Ringe befinden kann und:

X-Y für -CH=CH-, -O-CH₂- oder -N=CH-,

Z für -CH₂-,-NR₃-,-O- oder -S-,

R₁ und R₂ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, (C₁-4)-Alkyl, (C₁-4)Alkoxy, Hydroxy, Amino, (C₁-4)Alkylamino, di-(C₁-4)-Alkylamino, Mercapto oder (C₁-4)Alkylthio und

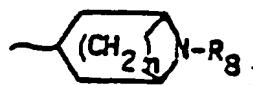
R₃ für Wasserstoff, (C₁-4)Alkyl, (C₃-5)Alkenyl, Aryl oder Aralkyl, und

R₄ bis R₇ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Amino, Nitro, (C₁-4)Alkylamino, di-(C₁-4)Alkylamino, Halogen, (C₁-4)Alkoxy, (C₁-4)Alkyl, (C₁-4)Alkyanoyleamino, Pyrrolyl, Sulfamoyl oder Carbamoyl stehen,

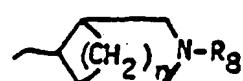
B -CO- oder -SO₂- und

C -O- oder -NH- bedeuten,

D für Gruppen der Formeln



(e)



(f)

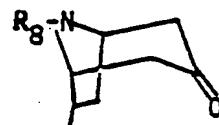


- 32 -



(g)

oder



(h)

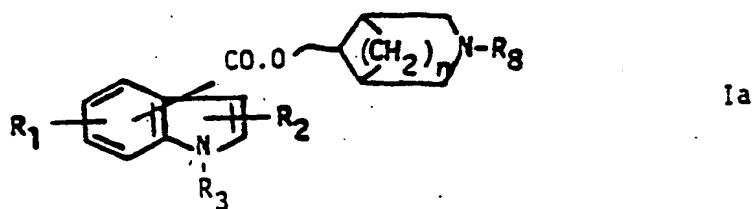
steht, worin R₈ Wasserstoff, (C₁₋₇)Alkyl, (C₃₋₅)Alkenyl oder Aralkyl und n = 2, 3 oder 4 bedeuten,
mit der Massgabe, dass

- 1) falls A für eine Gruppe der Formel (a) oder für eine Gruppe der Formel (b), worin nicht zumindest eines von R₄ bis R₇ eine Sulfamoyl- oder eine Carbamoylgruppe bedeutet und B jeweils für -CO- stehen, dann bedeutet D nicht Gruppen der Formeln (e) oder (g),
- 2) falls A für eine Gruppen der Formel (b) steht, worin R₄ bis R₇ jeweils Wasserstoff bedeuten, B für CO und C für O stehen, dann bedeutet D nicht eine Gruppe der Formel (f) oder (h), worin R₈ jeweils für Methyl steht,
- 3) falls A für eine Gruppe der Formel (d) steht, worin R₁ für Wasserstoff oder Alkoxy und B für CO stehen, dann bedeutet D nicht die Gruppe der Formel (e), worin n für 2 steht, und,
- 4) falls A für eine Gruppe der Formel (d) steht, worin R₁ für Wasserstoff, B für CO und C für -O- stehen, dann bedeutet D nicht die Gruppe der Formel (g),

sowie deren Säureadditionssalze bzw. quaternären Ammoniumsalze.

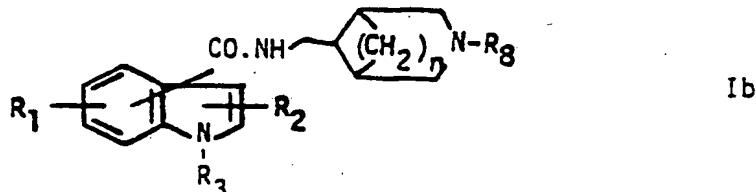
- 33 -

2. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1 der Formel Ia



worin die Carbonylgruppe an jeden der anellierten Ringe gebunden sein kann und R₁, R₂, R₃, R₈ und n die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,
als auch deren Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumsalze.

3. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1 der Formel Ib,

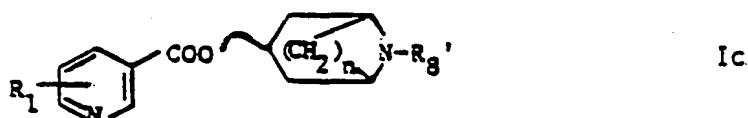


worin die Carbonylgruppe an jeden der anellierten Ringe gebunden sein kann und R₁, R₂, R₃, R₈ und n die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen
als auch deren Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumverbindungen.



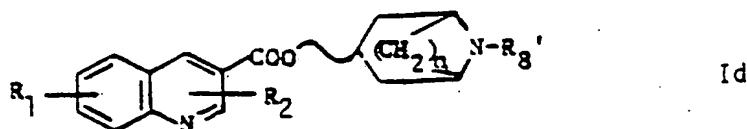
- 34 -

4. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1 der Formel Ic



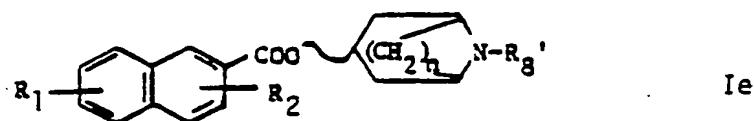
worin R₁ und n die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und R_{8'} für Wasserstoff oder (C₁₋₄)Alkyl steht als auch deren Säureadditions- salze oder quaternären Ammoniumsalze.

5. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1 der Formel Id



worin R₁, R₂ und n die im Anspruch 1 und R_{8'} die im Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumsalze.

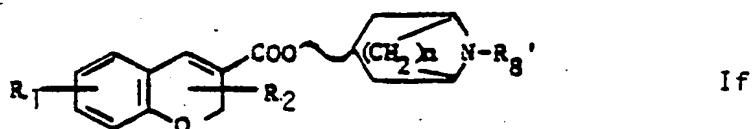
6. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1 der Formel Ie



worin R₁, R₂ und n die im Anspruch 1 und R_{8'} die im Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumsalze.

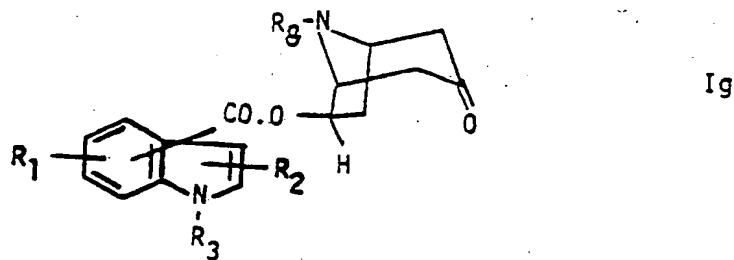
- 35 -

7. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1 der Formel If



worin R₁, R₂ und n die im Anspruch 1 und R_{8'} die im Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumsalze.

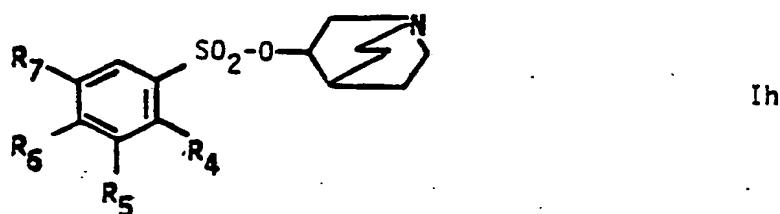
8. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1 der Formel Ig



worin die Carbonylgruppe an jeden der anellierten Ringe gebunden sein kann und R₁, R₂, R₃ und R_{8'} die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumsalze.

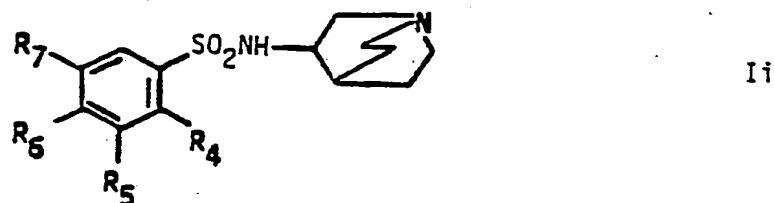
- 36 -

9. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1 der Formel Ih



worin R₄ bis R₇ die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumsalze.

10. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1 der Formel II



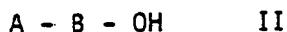
worin R₄ bis R₇ die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumsalze.

11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäss den Ansprüchen 1 bis 10, sowie deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen gekennzeichnet durch

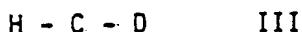


- 37 -

a) Umsetzung einer Verbindung der Formel II



worin A obige Bedeutung besitzt oder eines reaktiven Derivates hier von oder eines Vorläufers der Säure oder des Derivates mit einer Verbindung der Formel III,



worin C und D obige Bedeutung besitzen oder eines Vorläufers der Verbindung, oder

- b) Alkylierung einer Verbindung der Formel I, die eine sekundäre Aminogruppe besitzt, wobei Verbindungen der Formel I erhalten werden, die eine tertiäre Aminogruppe besitzen,
- c) Abspaltung von Schutzgruppen einer geschützten Form von Verbindungen der Formel I, wobei nicht geschützte Verbindungen der Formel I erhalten werden,
- d) Halogenierung einer Verbindung der Formel I, worin A für eine Gruppe der Formel (a) steht und R₂ Wasserstoff bedeutet, wobei entsprechende Verbindungen erhalten werden, worin R₂ für Halogen steht, oder
- e) Alkoxylierung von Verbindungen der Formel I, worin A eine Gruppe der Formel (a) bedeutet und R₂ Halogen ist, wobei entsprechende Verbindungen der Formel I erhalten werden, worin R₂ für Alkoxy steht, und



- 38 -

Gewinnung der erhaltenen Verbindungen der Formel I als Basen oder in Form von deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen.

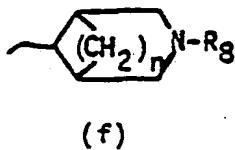
12. Verwendung von Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1 bis 10 als Analgetika, insbesondere zur Behandlung der Migräne, und als Antiarrhythmika.

13. Verbindungen der Formel III,

H - C - D

III

worin C:NH bedeutet und D für eine Gruppe der Formel (f)



(f)

steht, worin R_8 und n die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1 bis 10.

15. Verwendung von Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1 bis 10 als Pharmazeutika.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/CH 84/00127

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) *

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int.Cl.⁴: C07D 401/12; C07D 451/14; C07D 415/12; C07D 451/04; C07D 405/12; C07D 221/22; C07D 221/14; C07D 453/02; C07D 451/06; A61K 31/46; A61K 31/435//C07D 209/36

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched *

Classification System	Classification Symbols
Int.Cl. ⁴	C 07 D 40/00; C 07 D 405/00; A 61 K 31/00
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *	

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴

Category *	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸
A	Chemical Abstracts, vol. 74, no. 5, 1st February 1971, "Columbus Ohio (US) Ohki Eiji et al.: "3-Azabicyclo (3.3.1) nonane derivatives as potential analgesics", see page 217, abstract 21736n, Chem. Pharm. Bull. 1970 18(1.9) 2050-7	1,12,14,15
P,X	WO, A, 84/00166 (SANDOZ) 19 January 1984, see claim 1	1,12,14,15
A	EP, A, 0067770 (MERRELL TORAUDE) 22 December 1982 (Cited in the application)	
A	EP, A, 0013138 (BEECHAM) 9 July 1980	
A	EP, A, 0068700 (BEECHAM) 5 January 1983	
A	FR, A, 2499570 (DELALANDE) 13 August 1982	

* Special categories of cited documents: ¹⁵

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search ¹⁹

7 November 1984 (07.11.84)

Date of Mailing of this International Search Report ²⁰

25 January 1985 (25.01.85)

International Searching Authority ²¹

European Patent Office

Signature of Authorized Officer ²²

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

-2-

V. OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE¹⁰

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. Claim numbers _____, because they relate to subject matter¹¹ not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claim numbers _____, because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International search can be carried out¹², specifically:

VI. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING¹³

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

- Claims 1-3,11,12,14,15
- Claims 1,4-7, 11, 12, 14, 15
- Claims 1,8,11,12,14,15
- Claims 1,9-12,14,15

} see supplementary sheet 3

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers all searchable claims of the International application.

2. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers only those claims of the International application for which fees were paid, specifically claims:

3. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

1-3,11,12,14,15.

4. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)

Category *	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸
	<u>-1-3,11,12,14,15</u>	: Combinations of Formula (I) wherein D is a group of the Formula (f), Process for their preparation and their use
	<u>-1-4-7,11,12,14,15</u>	: Combinations of Formula (I) wherein D is a group of the Formula (c), Process for their preparation and their use
	<u>-1,8,11,12,14,15</u>	: Combinations of Formula (I) wherein D is a group of the Formula (h), Process for their preparation and their use
	<u>-1,9-12,14,15</u>	: Combinations of Formula (I) wherein D is a group of the Formula (g), Process for their preparation and their use
	<u>-13</u>	: Combinations of Formula (III)

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/CH 84/00127 (SA 7687)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 15/11/84

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A- 8400166	19/01/84	BE-A- 897117 DE-A- 3322574 SE-A- 8303651 FR-A- 2531083 NL-A- 8302253 AU-A- 1628683 JP-A- 59036675 GB-A- 2125398 JP-A- 59067284	23/12/83 29/12/83 30/12/83 03/02/84 16/01/84 05/01/84 28/02/84 07/03/84 16/04/84
EP-A- 0067770	22/12/82	GB-A- 2100259 JP-A- 58000978 AU-A- 8474982	22/12/82 06/01/83 23/12/82
EP-A- 0013138	09/07/80	US-A- 4273778 US-A- 4336259 EP-A- 0081054 AU-A- 5425579 AU-B- 527837	16/06/81 22/06/82 15/06/83 03/07/80 24/03/83
EP-A- 0068700	05/01/83	EP-A- 0067615 JP-A- 58010579 AU-A- 8493282 AU-A- 8539082	22/12/82 21/01/83 23/12/82 06/01/83
FR-A- 2499570	13/08/82	FR-A- 2499992	20/08/82

For more details about this annex :
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/CH 84/00127

I. KLASSEKTIFFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)*

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC
 Int.KI⁴ C 07 D 401/12; C 07 D 451/14; C 07 D 415/12;
 C 07 D 451/04; C 07 D 405/12; C 07 D 221/22;

II. RECHERCHIERTE SACHGEBiete

Recherchierte Mindestpruflstoff*

Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole
Int.KI ⁴	C 07 D 40/00; C 07 D 405/00; A 61 K 31/00

Recherchierte nicht zum Mindestpruflstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen²

III. EINSCHLAGIGE VEROFFENTLICHUNGEN

Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der Maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	Chemical Abstracts, Band 74, Nr. 5, 1. Februar 1971, Columbus, Ohio (US) Ohki Eiji et al.: "3-Azabicyclo(3.3.1) nonane derivatives as potential anal- gesics", siehe Seite 217, Zusam- fassung 21736n, Chem.Pharm.Bull.1970 18(19) 2050-7 --	1,12,14,15
P,X	WO, A, 84/00166 (SANDOZ) 19. Januar 1984, siehe Patentanspruch 1 --	1,12,14, 15
A	EP, A, 0067770 (MERRELL TORAUDE) 22. Dezember 1982 (In der Anmeldung erwähnt)	--
A	EP, A, 0013138 (BEECHAM) 9. Juli 1980	--
A	EP, A, 0068700 (BEECHAM) 5. Januar 1983	--

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen³:

A'' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E'' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist

L'' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O'' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P'' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T'' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X'' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y'' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

&'' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. November 1984

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts*

25.JAN.1985

Internationale Recherchenbenörde

EUROPÄISCHES PATENTAMT

Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten

G.L.M. [Signature]

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/CH 84/00127

-2-

I. KLASSEKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)*		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int. Kl. 4: C 07 D 221/24; C 07 D 453/02; C 07 D 451/06; A 61 K 31/46; A 61 K 31/435//C 07 D 209/36		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierte Sachgebiete		
Klassifikationssystem	Recherchierter Mindestprüfstoff ¹	
Klassifikationssymbole		
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ²		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der Maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹⁴
A	FR, A, 2499570 (DELALANDE) 13. August 1982	

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁵: "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche*	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts ¹⁶	
Internationale Recherchenbehörde*	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten ¹⁸	
Europäisches Patentamt		

WEITERE ANGABEN ZU BLATT 2

V. BEMERKUNGEN ZU DEN ANSPRÜCHEN, DIE SICH ALS NICHT RECHERCHIERBAR ERWIESEN HABEN¹⁰

Gemäß Artikel 17 Absatz 2 Buchstabe a sind bestimmte Ansprüche aus folgenden Gründen nicht Gegenstand der internationalen Recherche gewesen:

1. Ansprüche Nr., weil sie sich auf Gegenstände¹² beziehen, die zu recherchieren die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. Ansprüche Nr., weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann¹³, nämlich

VI. BEMERKUNGEN BEI MANGELNDER EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG¹¹

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

- Patentansprüche 1-3, 11, 12, 14, 15
- " 1, 4-7, 11, 12, 14, 15
- " 1, 8, 11, 12, 14, 15
- " 1, 9-12, 14, 15
- " 13

Siehe Ergänzungsbogen 3

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren gezahlt worden sind, nämlich

3. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; sie ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

1-3, 11, 12, 14, 15.

4. Da für alle recherchierbaren Ansprüche eine Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde eine solche Gebühr nicht verlangt.

Bemerkung hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN zu Blatt PCT/ISA/210 (Ergänzungsbogen 2)

- 1-3,11,12,14,15 : Verbindungen der Formel I worin D eine Gruppe der Formel (f) bedeutet, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung
- 1,4-7,11,12,14,15 : Verbindungen der Formel I worin D eine Gruppe der Formel (c) bedeutet, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung
- 1,8,11,12,14,15 : Verbindungen der Formel I worin D eine Gruppe der Formel (h) bedeutet, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung
- 1,9-12,14,15 : Verbindungen der Formel I worin D eine Gruppe der Formel (g) bedeutet, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung
- 13 : Verbindungen der Formel III

- - -

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE

INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. PCT/CH 84/00127 (SA 7687)

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien
der im obengenannten internationalen Recherchenbericht ange-
führten Patentdokumente angegeben. Die Angaben über die
Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des
Europäischen Patentamts am 15/11/84

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen
ohne Gewähr.

Im Recherchenbe- richt angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffent- lichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffent- lichung
WO-A- 8400166	19/01/84	BE-A- 897117 DE-A- 3322574 SE-A- 8303651 FR-A- 2531083 NL-A- 8302253 AU-A- 1628683 JP-A- 59036675 GB-A- 2125398 JP-A- 59067284	23/12/83 29/12/83 30/12/83 03/02/84 16/01/84 05/01/84 28/02/84 07/03/84 16/04/84
EP-A- 0067770	22/12/82	GB-A- 2100259 JP-A- 58000978 AU-A- 8474982	22/12/82 06/01/83 23/12/82
EP-A- 0013138	09/07/80	US-A- 4273778 US-A- 4336259 EP-A- 0081054 AU-A- 5425579 AU-B- 527837	16/06/81 22/06/82 15/06/83 03/07/80 24/03/83
EP-A- 0068700	05/01/83	EP-A- 0067615 JP-A- 58010579 AU-A- 8493282 AU-A- 8539082	22/12/82 21/01/83 23/12/82 06/01/83
FR-A- 2499570	13/08/82	FR-A- 2499992	20/08/82

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang :
siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82